

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL
 (article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/03038	Date du dépôt international (jour/mois/année) 15.10.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 16.10.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D257D4		
Déposant PIERRE FABRE MEDICAMENT et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).
 Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☒ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 11.05.2004	Date d'achèvement du présent rapport 29.10.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Gregoire, A N° de téléphone +49 89 2399-2399 

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)) :

Description, Pages.

1-23 telles qu'initialement déposées

Revendications, No.

1-5 telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: _____, qui est:

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, nos :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03038

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

IV. Absence d'unité de l'invention

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a :

- ☐ limité les revendications.
- ☐ payé des taxes additionnelles.
- ☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.
- ☐ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.

2. ☒ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.

3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,

- ☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.
- ☐ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :

4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :

- ☒ toutes les parties de la demande.
- ☐ les parties relatives aux revendications nos .

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté

Oui: Revendications 1-5

Non: Revendications

Activité inventive

Oui: Revendications

Non: Revendications 1-5

Possibilité d'application industrielle

Oui: Revendications

Non: Revendications, 1-5

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: WO 97/19918 A (PF MEDICAMENT ;PATOISEAU JEAN FRANCOIS (FR); AUTIN JEAN MARIE (FR)) 5 juin 1997 (1997-06-05)
D2: WO 93/04052 A (WARNER LAMBERT CO) 4 mars 1993 (1993-03-04)

SECTION IV

Cette Administration considère que les revendications couvrent les deux inventions suivantes:

- (1) Dérivés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement .a)
- (2) Dérivés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement .b)

Les raisons pour lesquelles la présente demande porte sur 2 inventions non liées entre elles de telle sorte qu'elles ne formeraient qu'un seul concept inventif général, comme le requiert la règle 13.1 PCT, sont les suivantes:

Le problème technique sous jacent à la présente demande est vu en la mise à disposition de dérivés ayant une activité inhibitrice de l'ACAT.

D1 et D2 qui divulguent des composés ayant cette activité sont considérés comme représentant l'art antérieur le plus proche.

Les composés de la présente revendication 1 du groupe (1) diffèrent des composés structurellement les plus proches de D1 en ce que le sulfure ou le sulfoxide a été substitué par un sulfone.

Les composés de la présente revendication 1 du groupe (2) diffèrent des composés structurellement les plus proches de D2 par le nombre des substituants du phényle.

L'objet revendiqué apporte donc deux contributions techniques à l'art antérieur, à savoir des contributions structurales totalement différentes, qui n'ont pas de lien inventif en commun.

SECTION V

- 1). L'objet des présentes revendications est nouveau par rapport à D1, car D1 ne divulgue pas de dérivés de sulfone ou de tétrazole (Article 33(2) PCT).
L'objet des présentes revendications est nouveau par rapport à D2 en raison du nombre de substituants sur le noyau du phényle.
L'objet revendiqué est donc nouveau par rapport à l'art antérieur cité (Article 33(2) PCT).
- 2). Le problème technique sous-jacent à la présente demande est vu en la mise à disposition de dérivés ayant une activité inhibitrice de l'ACAT.

L'art antérieur le plus proche en ce qui concerne le groupe (1) est représenté par D1 qui divulgue des dérivés d'acétanilide dont la seule différence est le remplacement d'un groupement sulfure ou sulfoxyde par un sulfone.

Les données comparatives de la demande montre que malgré cette modification de groupe fonctionnelle l'activité inhibitrice de l'ACAT est conservée, ce qui n'était pas évident à la lumière de l'état de la technique -voir comparaison de l'activité entre le composé de l'exemple 16 de D1 (Eflucimibe) et le composé de l'exemple 1, page 22 de la présente description).

L'art antérieur le plus proche en ce qui concerne le groupe (2) est représenté par D2 qui divulgue des dérivés d'acétanilide dont la seule différence est que le noyau du phényle est substitué par au plus trois autres substituants.

Au vu donc de cette différence structurale minime entre les composés revendiqués et ceux de l'art antérieur divulgués dans D2, il est considéré que le problème a été résolu de façon évidente car l'homme de métier pouvait s'attendre à la rétention des propriétés pharmacologiques pour les composés revendiqués, d'autant plus que D1 divulgue des dérivés d'acétanilide ayant le noyau du phényle substitué par quatre autres substituants.

Par conséquent, il n'est pas possible de reconnaître une activité inventive pour l'objet des revendications 1. à 5. (Article 33(3) PCT).

Translation

Rec'd EPTO

13 APR 2005

10/531234

PCT/FR2003/003038

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 345286/20677	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/003038	International filing date (day/month/year) 15 octobre 2003 (15.10.2003)	Priority date (day/month/year) 16 octobre 2002 (16.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 257/04		
Applicant PIERRE FABRE MEDICAMENT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u> </u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 11 mai 2004 (11.05.2004)	Date of completion of this report 29 October 2004 (29.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/003038

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-23, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 1-5, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

The present Authority considers that the claims cover the following two inventions:

- (1) derivatives having formula (I) wherein A is an .a) grouping; and
- (2) derivatives having formula (I) wherein A is a .b) grouping.

Contrary to PCT Rule 13.1, the present application relates to two inventions that are not so linked as to form a single general inventive concept and the reasons for this are as follows:

The technical problem underlying the present application is considered to be that of providing derivatives that have ACAT-inhibiting activity.

WO 97/19918 A (D1) and WO 93/04052 A (D2), which disclose compounds that have this activity, are considered to be the closest prior art.

The compounds in the present claim 1 that belong to group (1) differ from the compounds which are structurally closest in D1 in that the sulphide or the sulfoxide has been substituted with a sulphone.

The compounds in the present claim 1 that belong to group (2) differ from the compounds which are structurally closest in D2 by virtue of the number of phenyl substituents.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/03038

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

It follows that the claimed subject matter proposes two technical contributions to the prior art and these contributions are structurally entirely different and do not share an inventive link.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/03038

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-5	NO
Industrial applicability (IA)	Claims		YES
	Claims	1-5	NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO 97/19918 A (PF MEDICAMENT; PATOISEAU JEAN FRANCOIS (FR); AUTIN JEAN MARIE (FR)) 5 June 1997 (1997-06-05);

D2: WO 93/04052 A (WARNER LAMBERT CO) 4 March 1993 (1993-03-04).

1. The subject matter of the present claims is novel over D1 because D1 does not disclose any sulphone or tetrazole derivatives (PCT Article 33(2)).

The subject matter of the present claims is novel over D2 because of the number of substituents on the phenyl ring.

As a result, the claimed subject matter is novel over the prior art cited (PCT Article 33(2)).

2. The technical problem underlying the present application is considered to be that of providing derivatives that have ACAT-inhibiting activity.

The prior art closest to group (1) is D1. Said document discloses acetanilide derivatives and the only difference is that a sulphide or sulfoxide grouping has been replaced with a sulphone.

The comparative data in the application demonstrates that, in spite of this modification to the functional group, the ACAT-inhibiting activity is retained. This was not obvious from the prior art - see the comparison between the activity of the compound in example 16 of D1 (Eflucimibe) and that of the compound in example 1 on page 22 of the present description.

The prior art closest to group (2) is D2. Said document discloses acetanilide derivatives and the only difference is that the phenyl ring has been substituted with at most three other substituents.

It follows that, in light of this minor structural difference between the claimed compounds and the prior art compounds disclosed in D2, it is considered that the problem has been solved in an obvious manner because a person skilled in the art could have expected the claimed compounds to retain their pharmacological properties, especially since D1 discloses acetanilide derivatives in which the phenyl ring is substituted with four other substituents.

As a result, it has not been possible to recognise an inventive step for the subject matter of claims 1 to 5 (PCT Article 33(3)).